

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/080890 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **F25D 3/08**, A61J
1/16, A01N 1/02, B01L 11/02, B65D 81/38

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2005/000086

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Februar 2005 (16.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
300/04 24. Februar 2004 (24.02.2004) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SIEGFRIED GENERICS INTERNATIONAL AG**
[CH/CH]; Untere Brühlstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WEBER, Beat, T.**
[CH/CH]; Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH).

LEVIS, Michael, Karl [DE/CH]; Vordere Hauptgasse
81, CH-4800 Zofingen (CH). **LY, Hon, Quang** [CH/CH];
Spitzwaldstrasse 211, CH-4123 Allschwil (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braunpat Braun Eder AG,
Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

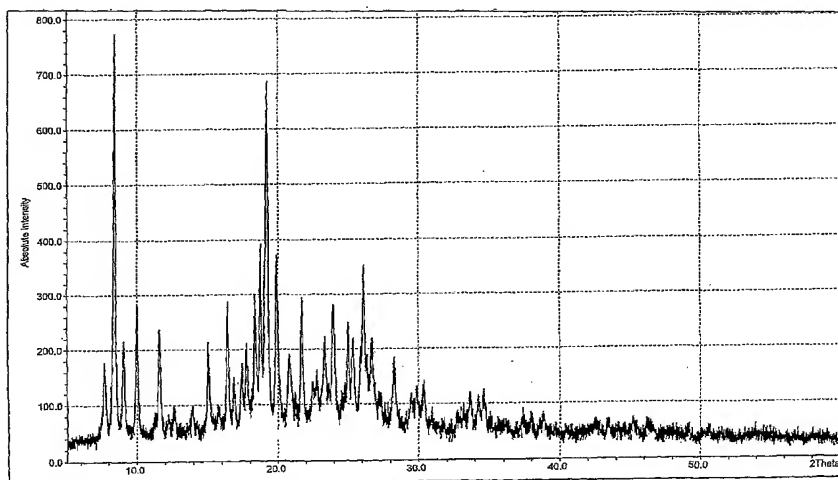
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACOLOGICALLY ACCEPTABLE SALTS OF CLOPIDOGREL

(54) Bezeichnung: PHARMAKOLOGISCH AKZEPTIERBARE SALZE VON CLOPIDOGREL



AA Clopidogrel Napsylat der Form B

AA...CLOPIDOGREL NAPSYLATE OF FORM B

(57) Abstract: The invention relates to polymorphous forms of (+)-(S)-clopidogrel hydrogen bromide, described as polymorphous "form A", polymorphous "form B", polymorphous "form C", polymorphous "form D", polymorphous "form E", and polymorphous "form F", in addition to polymorphous forms of (+)-(S)-clopidogrel napsylate, that are described as polymorphous "form A" and polymorphous "form B" and differ in the X-ray powder diffraction diagrams (XRPD) thereof. The invention also relates to the salts clopidogrel besylate, clopidogrel tosylate and clopidogrel oxalate, and to methods for the production thereof.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/080890 A1



GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(57) Zusammenfassung: Polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Hydrogenbromid, welche als polymorphe "Form A", polymorphe "Form B", polymorphe "Form C", polymorphe "Form D", als polymorphe "Form E", und als polymorphe "Form F" bezeichnet sind, sowie polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Napsylat, welche als polymorphe "Form A" und polymorphe "Form B" bezeichnet sind und sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD) unterscheiden; sowie die Salze Clopidogrel Besylat, Clopidogrel Tosylat und Clopidogrel Oxalat und Verfahren zu deren Herstellung.

Pharmakologisch akzeptierbare Salze von Clopidogrel

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze von Clopidogrel, insbesondere neue polymorphe Formen von Clopidogrel-Hydrobromid, sowie Salze von Clopidogrel mit Benzolsulfonsäure (Besylat), mit para-Toluolsulfonsäure (Tosylat), mit Naphthalin-2-sulfonsäure (Napsylat) und mit Oxalsäure (Oxalat).

10 Clopidogrel ist eine pharmazeutisch wirksame Verbindung und ist an sich bekannt. Mit Clopidogrel wird das rechtsdrehende S-Enantiomere von α -(2-Chlorphenyl)-6,7-dihydro-thieno-[3,2-c]pyridin-5(4H)essigsäure-methylester bezeichnet.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutisch aktive Zusammensetzungen, welche mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in an sich bekannten Konzentrationen enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der neuen Verbindungen und Formen zur Herstellung von pharmazeutisch aktiven Zusammensetzungen, welche mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in einer pharmazeutisch wirksamen Konzentration enthalten.

25 In EP 0 099 802 sind das racemische Gemisch sowie die beiden enantiomeren Formen von Clopidogrel offenbart. In EP 1 087 976 sind weitere Salze von Clopidogrel beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft sechs neue polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Hydrogenbromid, welche hierin als polymorphe "Form A", polymorphe "Form B", polymorphe "Form C", polymorphe "Form D", als polymorphe "Form E", und als polymorphe "Form F" bezeichnet sind, sowie zwei neue polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Napsylat, welche hierhin als polymorphe "Form A" und polymorphe "Form B" bezeichnet sind. Diese polymorphen Formen unterscheiden

- 2 -

sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD). Die polymorphen Formen des Clopidogrel Hydrobromides unterscheiden sich zusätzlich im Infrarot-Spektrum. In der vorliegenden Beschreibung werden die XRPD-Peaks zur Unterscheidung verwendet.

Die charakteristischen XRPD-Peaks von Clopidogrel-Hydrobromid der polymorphen Formen A, B, C, D, E und F und Clopidogrel Napsylat der polymorphen Formen A und B sind ausgedrückt in Grad 2θ mit einer Genauigkeit von ± 0.2 Grad 2θ , und befinden sich bei folgenden in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgelisteten Streuwinkeln.

Tabelle 1

Clopidogrel Hydrobromid Form	Winkel [$2\theta^\circ$]:	relative Intensität
A	9.83	mittel
	10.35	mittel
	19.98	stark
	23.03	stark
B	9.49	mittel
	10.39	mittel
	12.87	mittel
	19.53	stark
C	8.20	stark
	8.92	stark
D	9.76	mittel
	10.40	schwach-mittel
	19.50	stark
	23.01	stark
E	7.72	mittel
	9.27	mittel
	9.88	mittel
	11.91	mittel
F	12.48	stark
	15.89	mittel
	20.16	stark
	21.97	stark

Tabelle 2

Clopidogrel Napsylat Form	Winkel [2 θ]:	relative Intensität
A	8.59	mittel-stark
	13.55	mittel-stark
	19.00	mittel-stark
	21.34	stark
B	7.67	mittel
	8.41	stark
	9.05	mittel
	10.00	mittel

Clopidogrel Hydrobromid der Form A erhält man entweder durch
 5 Vereinigung von Bromwasserstoff (HBr) und Clopidogrel Base
 in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender
 Kristallisation oder durch Umkristallisation oder durch
 Kristallumwandlung aus der Suspension irgendeiner Form von
 Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel
 10 oder Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind
 Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-
 methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol,
 Isobutyronitril, Isopropanol, vorzugsweise bei Temperaturen
 zwischen 18 und 22°C unter Einsatz eines Lösungsmittelge-
 15 misches von Methyl-isobutylketon und Isopropanol vorzugs-
 weise im Massenverhältnis von 4:1.

In diesem Sinn betrifft die Erfindung ein Verfahren zur
 Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form A, welches
 20 dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid
 einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder
 Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethyl-
 ester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-
 isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/-
 25 oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder
 Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im
 Temperaturbereich von 18°C bis 22°C, kristallisiert.

- 4 -

Clopidogrel Hydrobromid der Form B erhält man durch Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation und vorteilhaft durch Kristallisation aus dieser Lösung durch rasches Überschreiten der Sättigungskurven durch Techniken, wie schnelle Zugabe eines Gegenlösungsmittels (Antisolvens) oder durch Verdampfungskristallisation, oder durch sehr schnelle Abkühlung der Kristallisierlösung (Schockkühlung). Geeignete Lösungsmittel sind Aceton und Dichlormethan. Geeignete Gegenlösungsmittel sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan oder Hexan.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form B, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton und/oder Dichlormethan, durch rasches Überschreiten der Sättigungskurve, vorzugsweise durch schnelle Zugabe eines Gegenlösungsmittels (Antisolvens), vorzugsweise eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs, vorzugsweise Heptan und/oder Hexan, oder durch Verdampfungskristallisation, oder durch sehr schnelle Abkühlung der Kristallisierlösung (Schockkühlung), auskristallisiert.

Clopidogrel Hydrobromid der Form C erhält man entweder durch Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel oder durch Umkristallisation oder durch Kristallumwandlung aus der Suspension irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Geeignetes Lösungsmittel ist Acetonitril.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form C, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer be-

- 5 -

liebigen Kristallform durch Kristallisation aus Acetonitril gewinnt.

Clopidogrel Hydrobromid der Form D erhält man entweder durch
5 Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten
Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation oder durch
Umkristallisation oder durch Kristallumwandlung aus der
Suspension irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus
einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch,
10 enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether,
tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlor-
methan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol,
vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol,
vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperatur-
15 bereich von 30°C bis 60°C, kristallisiert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Clopidogrel Hydrobromid der Form D, welches dadurch gekenn-
zeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer belie-
20 bigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmit-
telgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diiso-
propylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon,
Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol,
vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol,
25 vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperatur-
bereich von 30°C bis 60°C, kristallisiert.

Clopidogrel Hydrobromid der Form E erhält man entweder durch
Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten
30 Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation oder durch
Kristallisation irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid
aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelge-
misch. Geeignete Lösungsmittel sind Gemische aus Dichlor-
methan und aliphatischen Kohlenwasserstoffen. Besonders be-
35 vorzuzt werden lange Kristallisierzeiten von bis zu 24 Stun-

- 6 -

den, ein Arbeitstemperaturbereich von 0°C bis 25°C und Kristallisation der Form E durch langsames Verdunsten des niedrigerseidenden Lösungsmittels aus dem Lösungsmittelgemisches.

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form E, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus Dichlormethan und/oder einem
10 aliphatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von vorzugsweise 60°C bis 125°C, vorzugsweise Hexan, Heptan oder Octan, kristallisiert, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis 25°C, oder durch Kristallisation durch langsames Verdunsten des niedriger siedenden Lösungsmittels
15 aus dem Lösungsmittelgemisches bei Temperaturen im Temperaturbereich von 0°C bis 25°C. Bevorzugt sind lange Kristallisierzeiten von bis zu 24 Stunden.

Clopidogrel Hydrobromid der Form F erhält man durch Vereini-
20 gung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation oder durch Umkristallisation irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol.
25 Bevorzugt ist Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, wobei man im Temperaturbereich von -5°C bis +15°C auskristallisiert. Bevorzugt sind lange Kristallisier- und Ausrührzeitenzeiten der
30 Lösungen und Suspensionen, vorzugsweise länger als 24 Stunden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
35 Clopidogrel Hydrobromid der Form F, welches dadurch gekenn-

- 7 -

zeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von -5°C bis +15°C, kristallisiert.

Clopidogrel bildet auch Salze mit ausgewählten organischen Sulfonsäuren. In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung auch die Salze Clopidogrel Besylat, Clopidogrel Tosylat, und Clopidogrel Napsylat als Form A und Form B, sowie auch Clopidogrel Oxalat.

Clopidogrel Besylat stellt man her, indem man equimolare Mengen von Benzolsulfonsäure und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, Ether und/oder Nitrile. Als Lösungsmittel bevorzugt ist Methanol. Vorzugsweise wird die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert, d.h. beispielsweise durch Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation oder Sprühtrocknung.

Clopidogrel Tosylat stellt man her, indem man equimolare Mengen von para-Toluolsulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, Ether und/oder Nitrile. Als Lösungsmittel bevorzugt wird Methanol bei einer Arbeitstemperatur von 20-25°C. Vorzugsweise wird die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.

Clopidogrel Napsylat Form A stellt man her, indem man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel

- 8 -

Base in einem geeigneten Lösungsmittel aufnimmt und die Kristallisierungslösung durch Animpfen mit Clopidogrel Napsylat Form A zur Kristallisation bringt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise primäre und sekundäre Alkohole, Ether, Nitrile, Toluol und wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%). Der geeignete Temperatur-Arbeitsbereich liegt zwischen 20°C und 60°C. Als Lösungsmittel bevorzugt sind Isopropanol, Diisopropylether, und wässrige Lösungsmittel, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, besonders bevorzugt ist Isopropanol. Alternativ bildet sich Clopidogrel Napsylat Form A auch durch Umsalzen aus Clopidogrel Salzen (z.B. Clopidogrel Hydrobromid) und Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen (z.B. Natrium-2-naphthylsulfonat). Geeignete Lösungsmittel sind: Isopropanol, Diisopropylether, und wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser. Der Temperatur-Arbeitsbereich ist auch hier bevorzugt 20°C bis 60°C.

Clopidogrel Napsylat Form A erhält man direkt und ohne Animpfen, wenn man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, wie vorgehend beschrieben, umsetzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von mindestens 99.5 Gew.-% aufweist und insbesondere, wenn deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure kleiner als 0.5 Gew.-% beträgt.

Clopidogrel Napsylat Form B stellt man her, indem man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel auflöst und mit Clopidogrel Napsylat Form B durch Animpfen zur Kristallisation bringt. Geeignete Lösungsmittel sind primäre und

sekundäre Alkohole, Nitrile, Toluol und/oder wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser. Besonders bevorzugt wird Isopropanol als Lösungsmittel, eine stark übersättigte Kristallisierlösung (>20%), ein Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C, sowie lange Rührzeiten von bis zu 24 Stunden (Kristallisation und Ausrühren der Suspension). Alternativ bildet sich Clopidogrel Napsylat Form B auch durch Umsalzen aus Clopidogrel Salzen (z.B. Clopidogrel Hydrobromid) und Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen (z.B. Natrium-2-naphthylsulfonat) sowie durch Umkristallisation aus Clopidogrel Napsylat Form A durch Animpfen der Lösung mit Form B. Geeignete Lösungsmittel sind Isopropanol, Diisopropylether, und wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%) Wasser, bei einem bevorzugten Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C sowie lange Rührzeiten von bis zu 24 Stunden (Kristallisation und Ausrühren der Suspension).

Clopidogrel Napsylat Form B erhält man direkt und ohne Animpfen, wenn man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, wie vorgehend beschrieben, umsetzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von weniger als 99.0 Gew.-% aufweist und insbesondere, wenn deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure höher ist als 1.0 Gew.-% beträgt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verbindung Clopidogrel Oxalat. Clopidogrel Oxalat stellt man her, indem man equimolare Mengen von Oxalsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, Ether, Nitrile, und/oder wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von

- 10 -

diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser. Als Lösungsmittel bevorzugt sind Isopropanol, Diisopropylether und Lösungsmittelgemische mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%). Vorteilhaft wird die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert. In den vorgehenden Fällen ist die Bedingung, dass der Wassergehalt niedriger ist als 10 Gew.-% nur bevorzugt. Diese Grenze ist nicht-kritisch.

Die Figuren 1-11 zeigen die XRPD Diagramme von Clopidogrel HBr Form A (Figur 1), Form B (Figur 2), Form C (Figur 3), Form D (Figur 4), Form E (Figur 5), Form F (Figur 6), Clopidogrel Besylat (Figur 7), Clopidogrel Tosylat (Figur 8), Clopidogrel Napsylat Form A (Figur 9), Clopidogrel Napsylat Form B (Figur 10) und Clopidogrel Oxalat (Figur 11). Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 (Clopidogrel Hydrobromid der Form A)

In 260 g Aceton werden 160 g Clopidogrel Base gelöst. Dieser Lösung wird unter Eiskühlung (Innentemperatur: 0°C - 5°C) solange Bromwasserstoff Gas zugeleitet bis der pH-Wert der Lösung (gemessen mit feuchtem Indikator-Papier) bei 2 (zwei) liegt. Die entstandene Suspension wird auf 20°C erwärmen gelassen und zwei Stunden ausgerührt. Der Feststoff wird mittels Vakuumfiltration isoliert und mit kaltem Aceton gewaschen. Die Feuchtware wird im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 130 g Clopidogrel Hydrobromid der Form A mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: 143°C

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

3484	67%;	3075	76%;	3005	58%;	2952	50%;	2704	59%;
2628	46%;	2476	21%;	1753	3%;	1593	73%;	1474	37%;
1437	17%;	1404	37%;	1349	42%;	1319	18%;	1297	20%;
1226	8%;	1180	22%;	1135	55%;	1056	37%;	983	59%;

- 11 -

965 45%; 919 65%; 885 75%; 845 46%; 789 61%;
 762 24%; 740 30%; 706 51%; 626 86%; 597 72%;
 534 78%; 454 70%.

5 XRPD [Cu K α_1]:

Winkel [2 θ°]:	Rel. Intensität [%]
9.83	33
10.35	22
13.24	14
14.01	51
14.37	30
16.40	8
17.44	10
18.39	18
19.22	18
19.68	18
19.98	100
20.73	16
22.08	25
22.53	19
23.03	90
25.93	11
26.26	30
26.44	34
27.13	11
27.49	11
28.01	28
28.91	37
29.29	8
29.85	16
30.71	10
31.42	12
31.75	34
33.17	19
36.22	9
37.33	7
40.16	9
41.58	10
42.23	10
48.92	7

- 12 -

Beispiel 2 (Clopidogrel Hydrobromid der Form B)

In 60 g Aceton werden 10 g Clopidogrel Hydrobromid unter leichtem Erwärmen vollständig gelöst. Diese Lösung wird in einem gross dimensionierten Rundkolben unter Rühren evakuiert. Es verbleibt ein weisser Rückstand von 10 g von Clopidogrel Hydrobromid der amorphen Form B mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: schwaches Minimum bei ca. 130°C

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

3436 39%; 2952 50%; 2479 27%; 1754 3%; 1708 50%;
 1636 69%; 1480 38%; 1437 13%; 1320 26%; 1296 26%;
 1224 13%; 1179 25%; 1134 64%; 1056 46; 1038 44%;
 1011 47%; 963 63%; 917 78%; 883 76%; 843 60%;
 788 68%; 762 26%; 727 41%; 627 79%; 597 65%;
 531 76%; 455 67%.

XRPD [$\text{Cu K}\alpha_1$]:

Winkel [$2\theta^\circ$]:	Rel. Intensität [%]
9.50	34.95
10.39	34.57
12.87	24.42
13.74	23.08
14.14	38.5
16.13	31.84
16.86	20.24
18.52	18.04
19.53	100
20.88	44.26
21.63	20.92
22.34	18.09
22.93	47.93
23.23	52.29
23.60	17.76
24.83	32.92
25.12	47.4
25.41	40.78
27.25	24.32

- 13 -

27.54	26.55
28.50	25.57
29.01	30.56
30.07	16.68
30.67	19.36
31.23	19.37
31.53	14.47
32.26	29.23
33.57	15.51
34.16	10.02
36.09	10.93
36.83	12.91
40.70	11.28
44.15	11.06
48.63	8.98
9.50	34.95

Beispiel 3 (Clopidogrel Hydrobromid der Form C)

In 30 ml Acetonitril werden 13 g Clopidogrel Hydrobromid
5 mehrere Stunden bei Raumtemperatur verrührt. Anschliessend
wird der Feststoff mittels Vakuumfiltration isoliert. Die
Feuchtware wird bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrock-
net. Man erhält 11 g Clopidogrel Hydrobromid der Form C mit
folgenden Eigenschaften:

10 HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%
DSC: Endothermie-Maximum: 145°C

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

15 3437 65%; 3064 48%; 3003 56%; 2952 51%; 2910 51%;
2533 24%; 1758 3%; 1593 77%; 1480 44%; 1439 21%;
1392 47%; 1348 44%; 1320 32%; 1295 12%; 1217 17%;
1178 18%; 1071 51%; 1031 44%; 1015 43%; 973 59%;
952 63%; 911 72%; 891 69%; 838 65%; 784 76%;
756 22%; 712 33%; 624 68%; 591 71%; 536 84%;
20 456 74%.

- 14 -

XRPD [Cu K α_1]:

Winkel [2 θ°]:	Rel. Intensität [%]
8.20	63
8.92	100
13.91	21
14.76	21
15.07	22
16.67	52
18.52	45
19.42	17
20.49	22
21.31	27
21.62	23
22.49	14
22.88	25
23.31	28
24.46	74
25.83	55
26.87	25
27.60	25
27.96	21
28.81	15
29.66	18
30.60	22
32.67	22
37.51	11

Beispiel 4 (Clopidogrel Hydrobromid der Form D)

In 2 ml Isopropanol wird 1 g Clopidogrel Hydrobromid über
 5 Nacht bei 40°C verrührt. Anschliessend wird der Feststoff
 mittels Vakuumfiltration isoliert. Die Feuchtware wird bis
 zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.8 g
 Clopidogrel Hydrobromid der Form D mit folgenden
 Eigenschaften:

10 HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: 144°C

IR (KBr Pressling) [cm⁻¹ bei % Transmission]:

3483 58%; 3110 78%; 3075 82%; 3021 79%; 2906 61%;

- 15 -

2486 30%; 2362 34%; 1753 3%; 1484 58%; 1436 29%;
 1391 47%; 1337 51%; 1316 46%; 1295 22%; 1260 47%;
 1228 19%; 1188 35%; 1136 72%; 1061 57%; 1035 51%;
 1009 45%; 967 66%; 944 63%; 903 72%; 845 69%;
 5 787 84%; 748 39%; 733 38%; 708 52%; 622 82%;
 597 76%; 542 91%; 484 87%; 454 80%.

XRPD [Cu K α 1]:

Winkel [2 θ]:	Rel. Intensität [%]
9.76	43
10.40	10
11.38	11
12.85	13
13.73	52
14.30	27
15.02	22
17.23	24
19.50	100
19.91	33
20.65	68
22.03	29
23.01	95
23.97	35
25.07	52
26.86	31
27.45	30
28.76	44
29.63	30
31.10	32

10 Beispiel 5 (Clopidogrel Hydrobromid der Form E)

In 140 g Dichlormethan werden 13.5 g Clopidogrel Hydrobromid
 gelöst. Der Lösung werden bei Raumtemperatur 82 g Heptan
 (Isomerengemisch) zugegeben und unter einem leichten Stick-
 stoffstrom über nacht verrührt. Aus der entstandenen Suspen-
 15 sion wird der Feststoff mittels Vakuumfiltration isoliert.
 und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 13 g
 Clopidogrel Hydrobromid der Form E mit folgenden Eigen-
 schaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%

- 16 -

DSC: Endothermie-Maximum: 125°C

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

5 3485 57%; 3007 64%; 2956 44%; 2908 41%; 2489 19%;
 1748 3%; 1593 75%; 1481 40%; 1438 18%; 1397 46%;
 1345 42%; 1321 31%; 1297 13%; 1263 43%; 1229 12%;
 1180 26%; 1059 52%; 1034 43%; 1015 33%; 968 65%;
 951 64%; 909 72%; 892 71%; 841 60%; 786 72%;
 758 24%; 720 17%; 623 72%; 593 73%; 539 87%;
 10 480 81%; 456 73%; 421 86%.

XRPD [$\text{Cu K}\alpha_1$]:

Winkel [$2\theta^\circ$]:	Rel. Intensität [%]
7.72	41
9.27	47
9.88	65
11.91	51
14.28	41
15.45	42
16.91	34
20.65	32
21.10	59
21.38	71
22.17	50
23.15	68
24.11	86
25.36	52
25.87	100
26.96	43
28.74	64
29.74	39

Beispiel 6 (Clopidogrel Hydrobromid der Form F)

- 15 Ein Gemisch aus 3500g Isopropanol und 620g Clopidogrel
 Hydrobromid der Form A werden solange erhitzt, bis eine
 klare, leicht gelbe Lösung vorliegt (Innentemperatur (IT):
 60-65°C). Nach schnellem Abkühlen auf eine Innentemperatur
 von 10°C kristallisiert spontan oder nach Animpfen eine
 20 weisse, pulverige Masse aus, die durch Vakuumfiltration

- 17 -

isoliert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wird. Man erhält 361 g Clopidogrel Hydrobromid der Form F mit folgenden Eigenschaften: HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%; DSC: Endothermie-Maximum: 107.6°C

5

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

3325	16%	3113	46%	3067	61%	3013	53%	3001	51%
2961	50%	2889	57%	2858	57%	2725	55%	2479	37%
2349	57%	2299	60%	2142	66%	1956	81%	1744	3%
1613	58%	1588	63%	1573	77%	1493	49%	1470	26%
1453	26%	1434	19%	1423	15%	1390	52%	1364	60%
1351	41%	1334	30%	1322	28%	1285	29%	1276	33%
1257	29%	1239	23%	1222	29%	1211	19%	1188	30%
1171	23%	1093	66%	1056	30%	1043	39%	1028	41%
1011	28%	984	62%	965	57%	955	60%	930	73%
918	78%	906	57%	877	75%	865	69%	842	48%
826	77%	786	53%	762	8%	729	19%	715	44%
672	82%	637	70%	598	47%	590	43%	530	42%
505	58%	485	59%	457	47%	434	76%	425	69%

XRPD [Cu $K\alpha_1$]:

Winkel [$2\theta^\circ$]:	Rel. Intensität [%]
8.95	19
9.74	27
12.48	82
13.83	34
15.89	66
16.67	28
17.99	25
18.84	20
19.53	54
20.02	80
20.16	100
20.52	56
20.86	21
21.52	33
21.97	94
22.32	22
23.35	42
24.20	45

- 18 -

24.65	18
25.46	32
26.16	36
26.36	45
27.91	73
28.44	54
31.28	25
32.14	28
33.33	31
34.91	25
36.43	12
37.85	16
41.01	13

Beispiel 7 (Clopidogrel Besylat)

In 30 ml Methanol werden 3.0 g Benzolsulfonsäure und 5.5 g Clopidogrel Base gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleiben 8.5 g Clopidogrel Besylat mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Besylat: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: keines

10 IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

3437	28%;	3066	56%;	2957	42%;	2579	44%;	1752	3%;
1636	65%;	1593	76%;	1479	31%;	1444	14%;	1322	36%;
1226	3%;	1159	3%;	1122	4%;	1069	32%;	1034	11%;
1016	6%;	996	14%;	913	69%;	887	70%;	840	67%;
759	16%;	727	10%;	694	20%;	611	4%;	565	26%;
480	76%;	457	74%.						

XRPD [$\text{Cu K}\alpha_1$]: es gibt keine deutlichen Peaks

Beispiel 8 (Clopidogrel Tosylat)

15 In 30 ml Methanol werden 3.2 g para-Toluolsulfonsäure und 5.5 g Clopidogrel Base gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleiben 8.7 g Clopidogrel Tosylat mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Besylat: 100%

- 19 -

DSC: Endothermie-Maximum: keines

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

XRPD [$\text{Cu K}\alpha_1$]: es gibt keine deutlichen Peaks

5

Beispiel 9 (Clopidogrel Napsylat, Form A)

In 430 ml demineralisiertem Wasser werden 52.5 g Natrium-2-naphthylsulfonat in der Wärme (ca. 75°C) gelöst. Zu dieser warmen Lösung wird eine Lösung aus 50 g Clopidogrel

10 Hydrogensulfat in 200 ml Wasser gegeben. Die resultierende Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und die obere ölige Phase abgetrennt. Das abgetrennte Öl wird in 230 g Isopropanol gelöst. Diese Lösung wird mit Magnesium-sulfat getrocknet und mit 250 g Diisopropylether verdünnt. Die Lösung
15 wird in der Wärme (ca. 60°C) mit Clopidogrel Napsylat geimpft und über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Der Feststoff wird mittels Vakuumfiltration isoliert, mit Diisopropylether gewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet. Man erhält 37 g Clopidogrel Napsylat
20 Form A mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Napsylat: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: 149°C

IR (KBr Pressling) [cm^{-1} bei % Transmission]:

3438	57%;	2969	47%;	2672	63%;	2593	59%;	2362	72%;
1751	10%;	1595	79%;	1475	54%;	1438	53%;	1329	54%;
1301	59%;	1222	11%;	1171	3%;	1135	29%;	1090	21%;
1032	10%;	993	60%;	956	78%;	906	82%;	886	83%;
866	74%;	830	64%;	783	83%;	753	27%;	724	76%;
698	48%;	676	21%;	650	71%;	623	73%;	597	76%;
567	47%;	480	69%;	461	76%;	421	78%.		

25

- 20 -

XRPD [Cu K α_1]:

Winkel [2 θ°]:	Rel. Intensität [%]
6.79	32
8.27	33
8.59	59
12.44	21
12.62	22
13.07	31
13.55	62
16.87	59
17.24	63
18.25	14
19.00	71
19.69	52
20.02	19
20.24	47
21.34	100
21.82	17
22.40	42
22.72	19
23.02	50
23.27	25
23.65	47
24.75	49
25.09	33
25.34	56
25.85	18
27.11	25
27.61	19
28.12	22
32.14	15
32.55	20
32.97	14
35.10	11

Beispiel 10 (Clopidogrel Napsylat, Form A)

In 60 ml Wasser werden 2.5 g Natrium-2-naphthylsulfonat
5 gelöst. Schwebestoffe werden durch Klarfiltration abge-
trennt. Dann werden 30 ml Methanol und 2.9 g Clopidogrel
Hydrobromid zugegeben. Die entstandenen Lösung wird unter

- 21 -

kräftigem Rühren langsam ca. 50% des Lösungsmittels unter leichtem Vakuum bei Raumtemperatur entzogen. Der gebildete weisse Feststoff wird mittels Vakuumfiltration isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz
 5 getrocknet. Man erhält 3 g Clopidogrel Napsylat Form A.

Beispiel 11 (Clopidogrel Napsylat, Form B)

Eine vorgängig zubereitete heisse Lösung (ca. 65°C) von 462g Isopropanol und 82g Clopidogrel Napsylat Form A wird auf
 10 20-25°C abgekühlt und mit Clopidogrel Napsylat Form B angeimpft. Die Mischung wird 24 Stunden bei 15-20°C gut gerührt und die Suspension mittels Vakuumfiltration isoliert. Der Filterkuchen wird mit Isopropanol bei 15-20°C gewaschen und im Luftstrom bei IT 20-25°C bis zur Gewichtskonstanz
 15 getrocknet. Man erhält 70g Clopidogrel Napsylat Form B.
 DSC: Endothermie-Maximum: 114.4°C

XRPD [Cu K α_1]:

Winkel [2 θ°]	Rel. Intensität [%]
7.67	21
8.41	100
9.05	27
10.00	34
11.58	30
15.03	25
16.39	35
16.86	18
17.41	20
17.75	26
18.35	36
18.75	48
19.21	85
19.91	47
20.81	23
21.70	37
22.78	21
23.33	27
23.95	36
25.01	30
25.35	27
25.95	27
26.13	45
26.69	27
28.29	23
30.36	17
33.65	15
34.62	16

- 22 -

Beispiel 12 (Clopidogrel Oxalat)

In 100 ml Dichlormethan werden 10 g Clopidogrel Base und 3.1 g Oxalsäure gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleiben 13 g Clopidogrel Oxalat mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Oxalat: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: keines

10 Raman [cm⁻¹, Intensität]:

1737.5	schwach	1621.8	mittel	1594.1	schwach	1576.0	schwach	1531.2	mittel
1514.5	mittel	1498.7	mittel	1451.5	mittel	1396.7	schwach	1352.0	mittel
1329.7	schwach	1316.3	schwach	1281.7	schwach	1252.5	schwach	1236.6	schwach
1192.9	schwach	1167.5	schwach	1135.3	schwach	1089.5	schwach	1044.4	mittel
1004.6	schwach	917.9	schwach	867.7	schwach	847.6	mittel	825.2	schwach
785.9	schwach	764.0	schwach	718.4	mittel	687.9	schwach	682.5	schwach
670.3	schwach	635.1	mittel	609.5	schwach	584.9	schwach	557.8	schwach
542.7	schwach	534.5	schwach	506.0	schwach	486.8	schwach	454.9	schwach
432.1	schwach	410.3	schwach						

XRPD [Cu K α_1]: es gibt keine deutlichen Peaks

Beispiel 13 (Clopidogrel Napsylat Form A)

- 15 In 600 ml Isopropanol werden 170 g Clopidogrel Base und 115 g Naphthalin-2-sulfonsäure Monohydrat bei 60°C gelöst und langsam gekühlt. Bei 50°C wird die klare Lösung mit Clopidogrel Napsylat Form A geimpft und mit 10°C/h auf Raumtemperatur gekühlt. Die Kristalle werden mittels
- 20 Vakuumfiltration isoliert und im Vakuum getrocknet. Es werden 223 g Clopidogrel Napsylat Form A erhalten.

Patentansprüche

1. Polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Hydrogenbromid, welche hierin als polymorphe "Form A", polymorphe "Form B", polymorphe "Form C", polymorphe "Form D", als polymorphe "Form E", und als polymorphe "Form F" bezeichnet sind, und sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD) gemäss den in Tabelle 1 aufgeführten charakteristischen Peaks, angegeben in Grad 2θ mit einer Genauigkeit von ± 0.2 Grad 2θ , unterscheiden:

Tabelle 1

Clopidogrel Hydrobromid Form	Winkel [$2\theta^\circ$]:	relative Intensität
A	9.83	mittel
	10.35	mittel
	19.98	stark
	23.03	stark
B	9.49	mittel
	10.39	mittel
	12.87	mittel
	19.53	stark
C	8.20	stark
	8.92	stark
D	9.76	mittel
	10.40	schwach-mittel
	19.50	stark
	23.01	stark
E	7.72	mittel
	9.27	mittel
	9.88	mittel
	11.91	mittel
F	12.48	stark
	15.89	mittel
	20.16	stark
	21.97	stark

2. Polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Napsylat, welche hierhin als polymorphe "Form A" und polymorphe "Form B" bezeichnet sind und sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD) gemäss den in Tabelle 2 aufgeführten charakteristischen Peaks, angegeben in Grad 2θ mit einer Genauigkeit von ± 0.2 Grad 2θ , unterscheiden:

10 Tabelle 2

Clopidogrel Napsylat Form	Winkel [2θ]:	relative Intensität
A	8.59	mittel-stark
	13.55	mittel-stark
	19.00	mittel-stark
	21.34	stark
B	7.67	mittel
	8.41	stark
	9.05	mittel
	10.00	mittel

3. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form A nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid (HBr) einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von 18°C bis 22°C , kristallisiert.

4. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form B nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton und/oder Dichlormethan, durch rasches Überschreiten der Sättigungskurve, vorzugsweise durch schnelle Zugabe eines Gegen-

- 25 -

lösungsmittels (Antisolvens), vorzugsweise eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs, vorzugsweise Heptan und/oder Hexan, oder durch Verdampfungskristallisation, oder durch sehr schnelle Abkühlung der Kristallisierlösung (Schock-
5 kühlung), kristallisiert.

5. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form C nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform durch
10 Kristallisation aus Acetonitril gewinnt.

6. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form D nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus
15 einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methylisobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im
20 Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von 30°C bis 60°C, kristallisiert.

7. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form E nach Anspruch 1, welches dadurch gekennzeichnet,
25 dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus Dichlormethan und/oder einem aliphatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von vorzugsweise 60°C bis 125°C, vorzugsweise Hexan, Heptan oder Octan, kristallisiert, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis
30 25°C, oder durch Kristallisation durch langsames Verdunsten des niedriger siedenden Lösungsmittels aus dem Lösungsmittelgemisches bei Temperaturen im Temperaturbereich von 0°C bis 25°C, vorzugsweise bei langen Kristallisierungszeiten von bis zu 24 Stunden.

- 26 -

8. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form F nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend
5 Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methylisobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von -5°C bis +15°C,
10 kristallisiert.

9. Die Salze Clopidogrel Besylat, Clopidogrel Tosylat und Clopidogrel Oxalat.

15 10. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Besylat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von Benzolsulfonsäure und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt, vorzugsweise in einem Alkohol, Ether und/oder Nitril, vorzugsweise in Methanol, wobei man die Verbindung vorzugsweise
20 durch Lösungsmittelabstraktion isoliert, vorzugsweise durch Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation oder durch Sprühtrocknung.

25 11. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Tosylat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von para-Toluolsulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt, vorzugsweise in einem Alkohol, Ether und/oder
30 Nitril, vorzugsweise in Methanol, vorzugsweise bei einer Arbeitstemperatur von 20-25°C, wobei man die Verbindung vorzugsweise durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.

12. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Oxalat nach
35 Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare

- 27 -

Mengen von Oxalsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt, vorzugsweise in einem Alkohol, Ether, Nitril und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen, vorzugsweise in Isopropanol und/oder Diisopropylether und wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%) Wasseranteil und vorzugsweise die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.

13. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form A nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel aufnimmt und die Kristallisierlösung durch Animpfen mit Clopidogrel Napsylat Form A zur Kristallisation bringt, vorzugsweise in primären und/oder sekundären Alkoholen, Ethern, Nitrilen, Toluol und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise bei einem Temperatur-Arbeitsbereich von 20°C und 60°C, vorzugsweise in Isopropanol, Isopropanol-Wasser-Gemischen, Diisopropylether, insbesondere in Isopropanol-Wasser-Gemischen.

14. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form A nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dieses durch Umsalzen aus andern Clopidogrel Salzen in Gegenwart von Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen, vorzugsweise von Natrium-2-naphthylsulfonat, gewinnt, vorzugsweise aus Clopidogrel Hydrobromid, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise in einem Temperatur-Arbeitsbereich von 20°C bis 60°C.

15. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form A nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man direkt

und ohne Animpfen, equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, umsetzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von mindestens 99.5 Gew.-% aufweist und vorzugsweise deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure kleiner ist als 0.5 Gew.-%.

10

16. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form B nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel auflöst und mit Clopidogrel Napsylat Form B durch Animpfen zur Kristallisation bringt, vorzugsweise in einem primären und/oder sekundären Alkohol, Nitril, Toluol, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise in Isopropanol als Lösungsmittel, vorzugsweise in einer stark übersättigten Kristallisierlösung (>20%), bei einem Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C.

15

20

17. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form B nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dieses durch Umsalzen aus andern Clopidogrel Salzen in Gegenwart von Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen, vorzugsweise von Natrium-2-naphthylsulfonat, oder durch Umkristallisation aus Clopidogrel Napsylat Form A durch Animpfen der Lösung mit Form B, gewinnt, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise bei einem Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C.

25

30

35

- 29 -

18. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form B nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man direkt und ohne Animpfen, equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, umsetzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von weniger als 99.0 Gew.-% aufweist und vorzugsweise deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure höher ist als 1.0 Gew.-%.

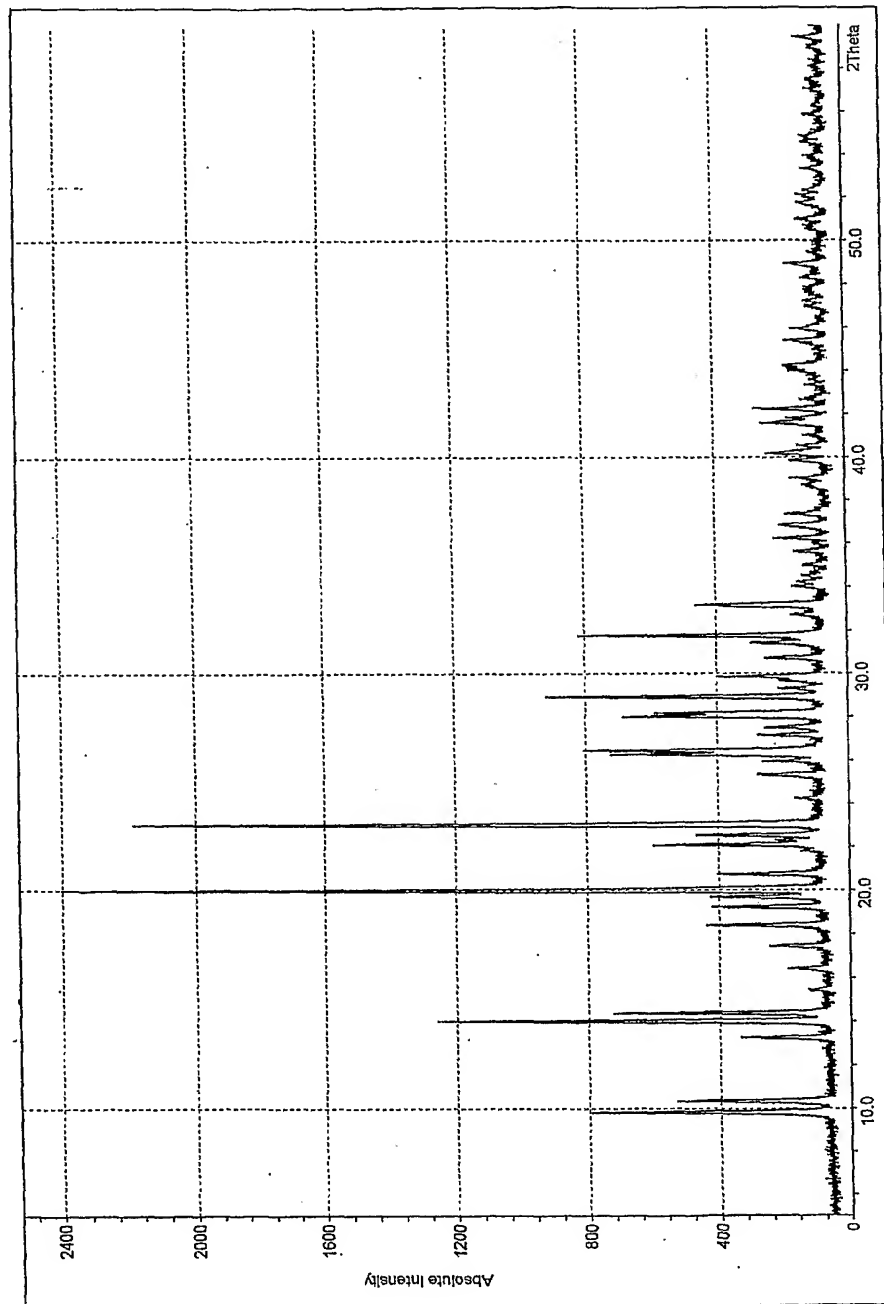
19. Pharmazeutisch aktive Zusammensetzungen, welche mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 9 in einer pharmazeutisch wirksamen Konzentrationen enthalten.

20. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 und 9 zur Herstellung von pharmazeutisch aktiven Zusammensetzungen, welche mindestens eine dieser Verbindungen in einer pharmazeutisch wirksamen Konzentration enthalten.

- 1/11 -

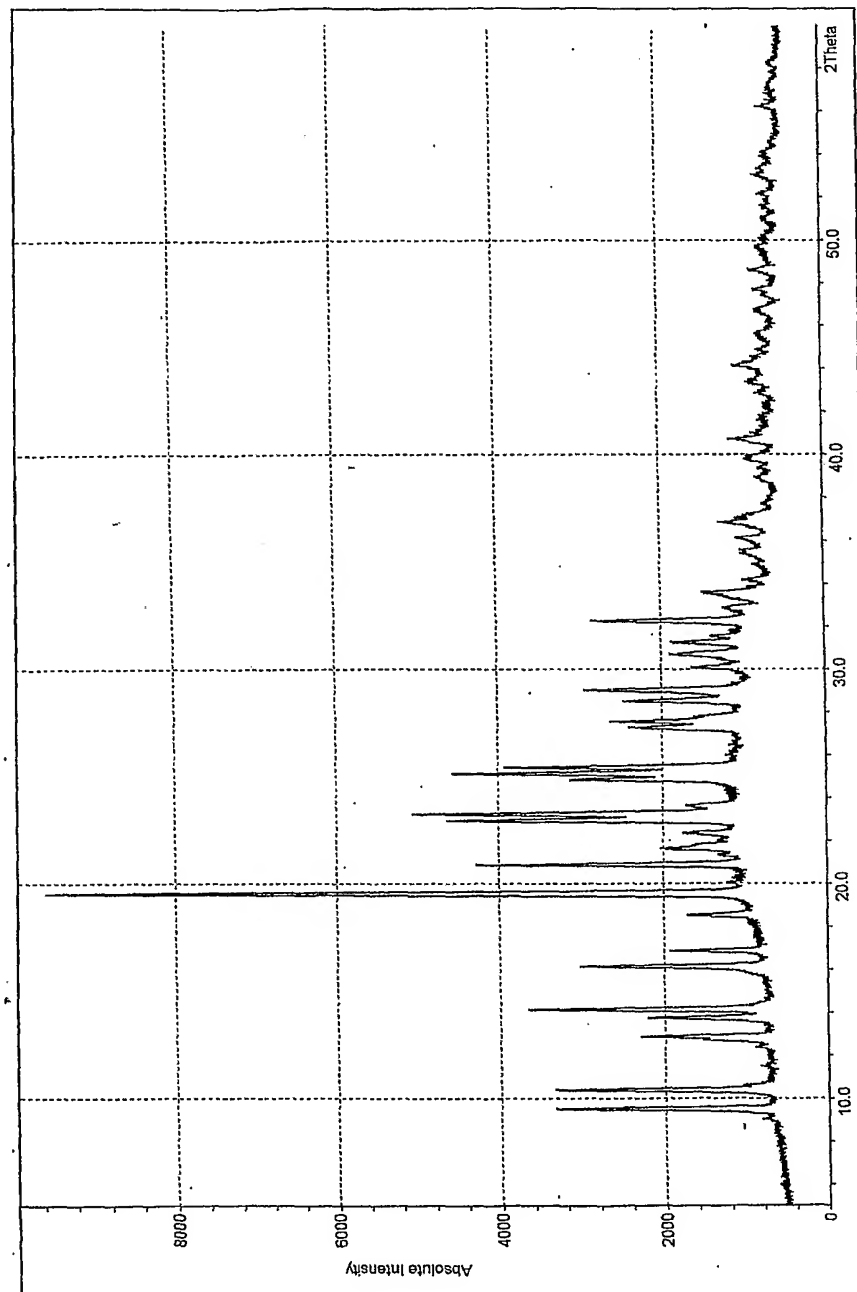
Anhang: XRPD Diagramme:

Figur 1: Clopidogrel Hydrobromid der Form A



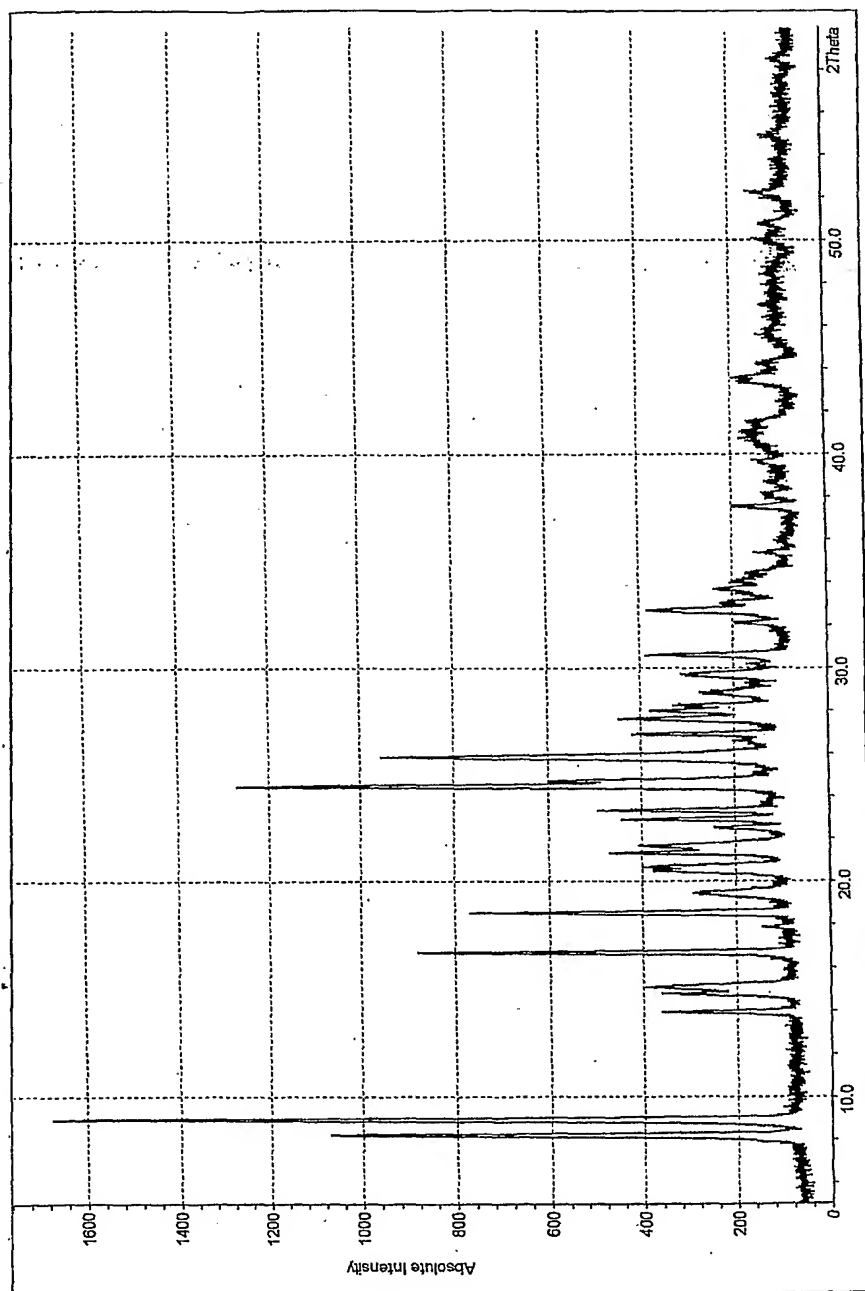
- 2/11 -

Figur 2: Clopidogrel Hydrobromid der Form B



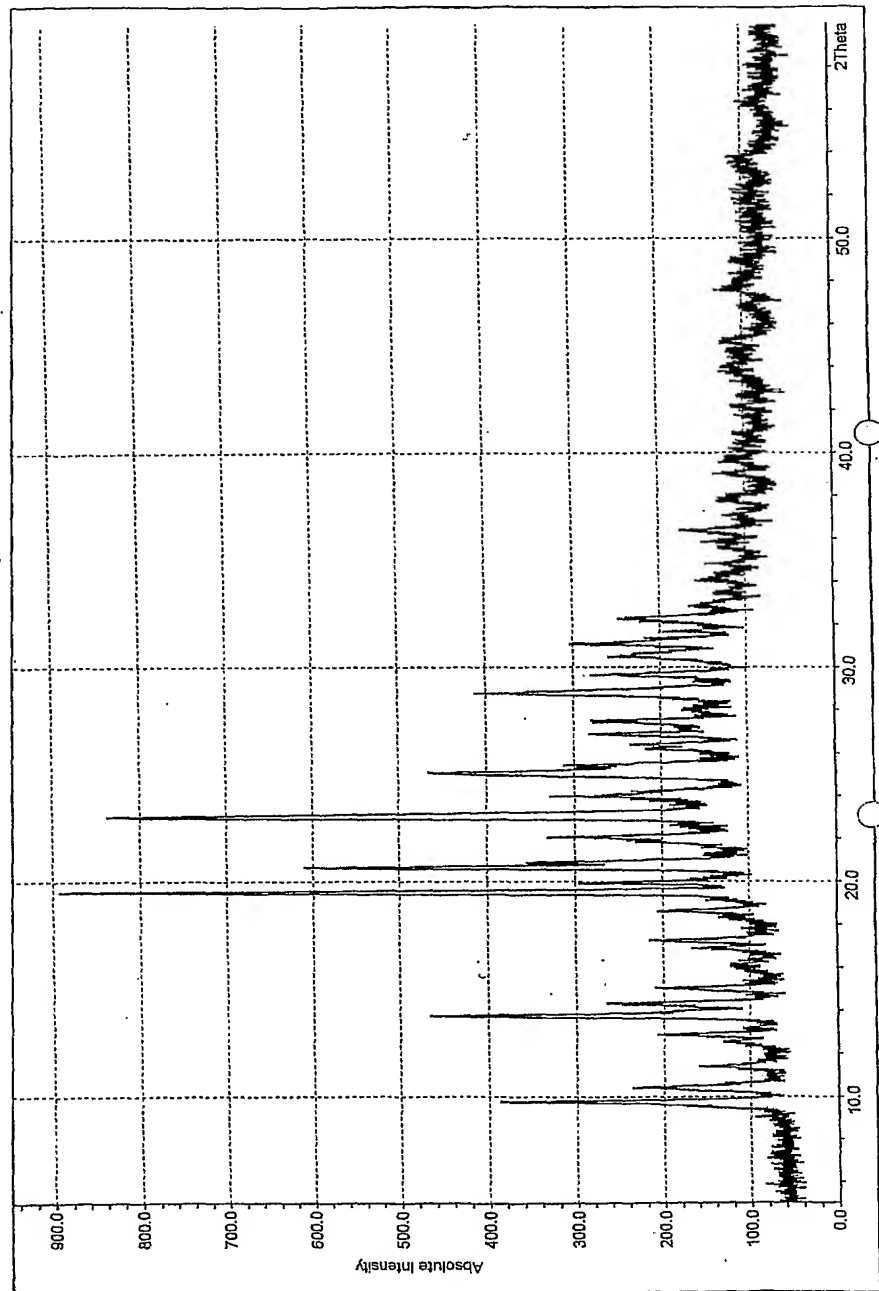
- 3/11 -

Figur 3: Clopidogrel Hydrobromid der Form C



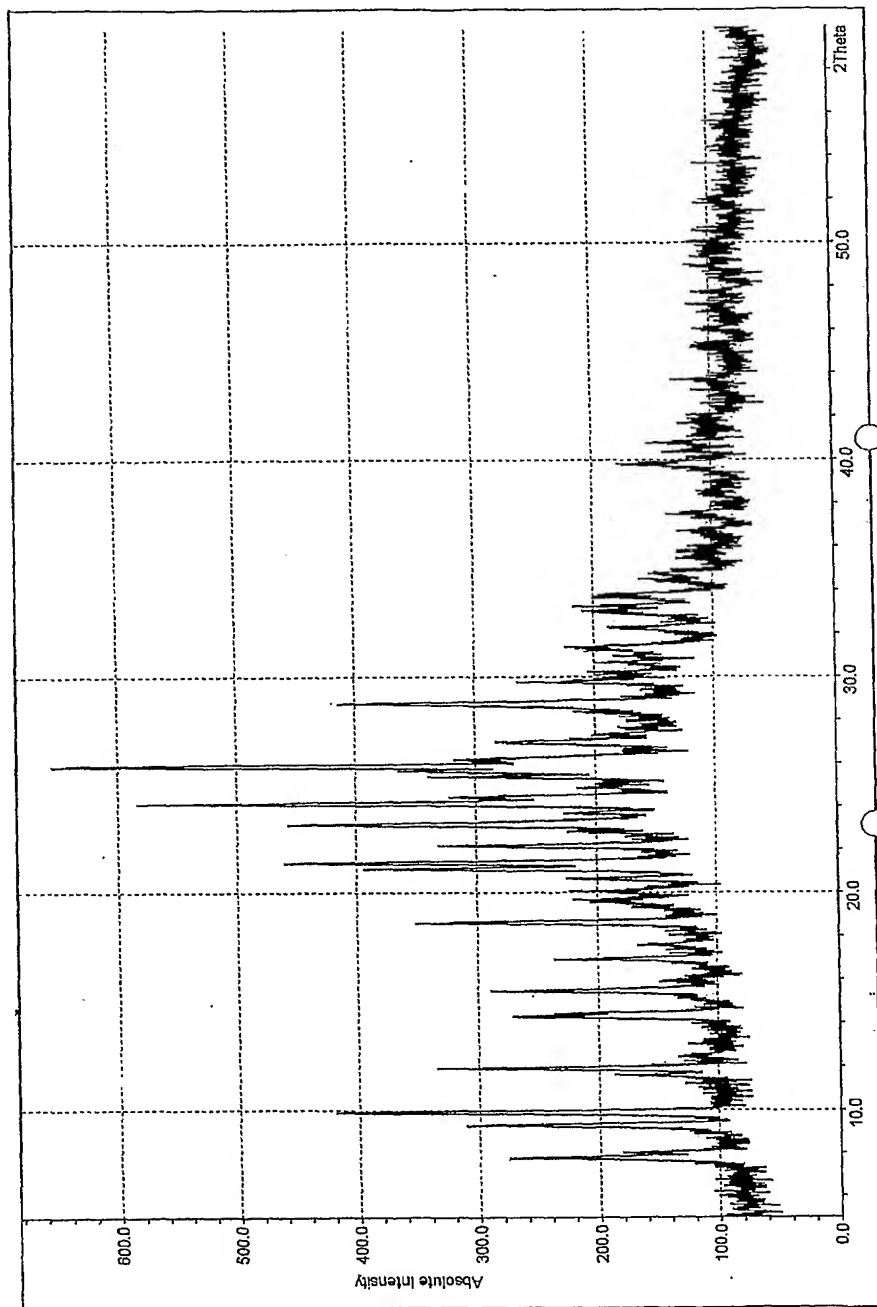
- 4/11 -

Figur 4: Clopidogrel Hydrobromid der Form D



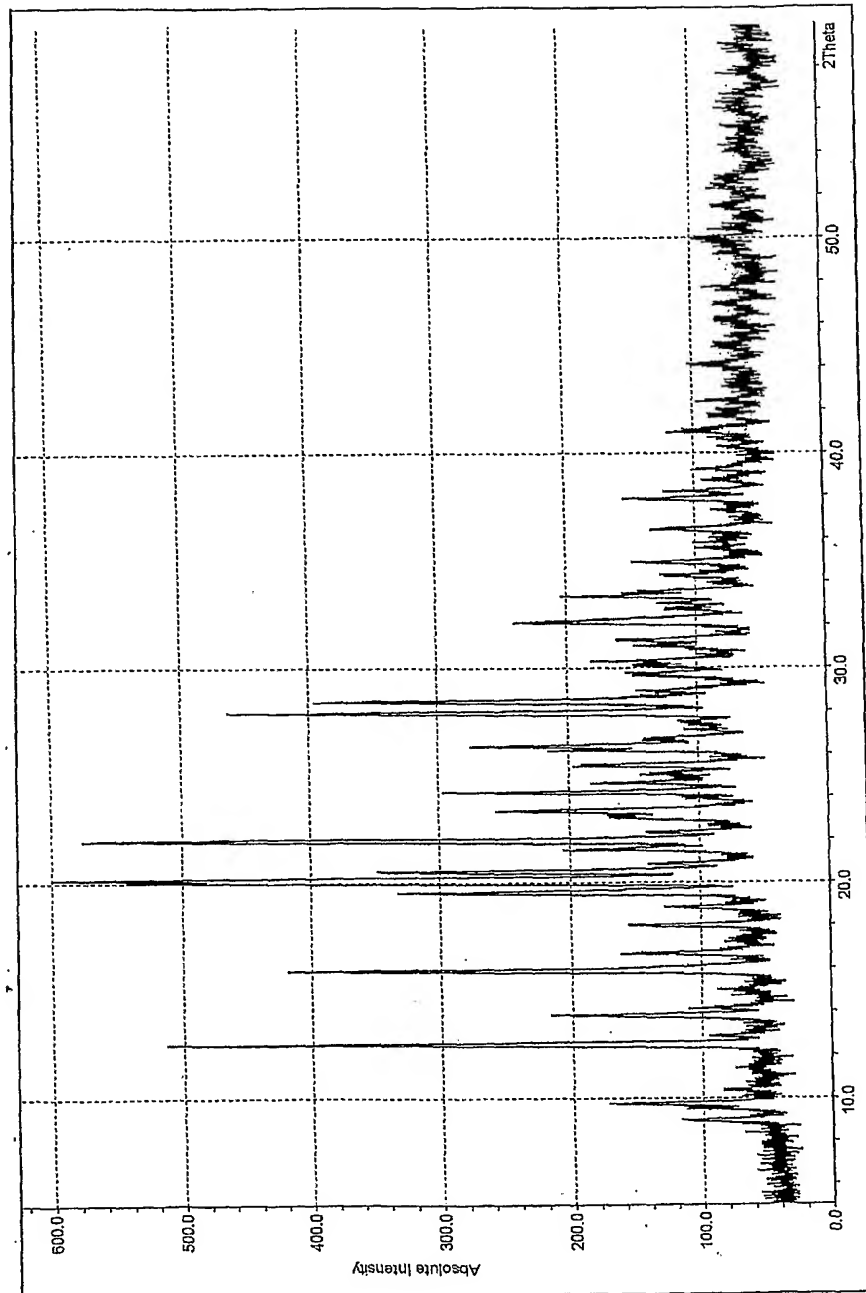
- 5/11 -

Figur 5: Clopidogrel Hydrobromid der Form E



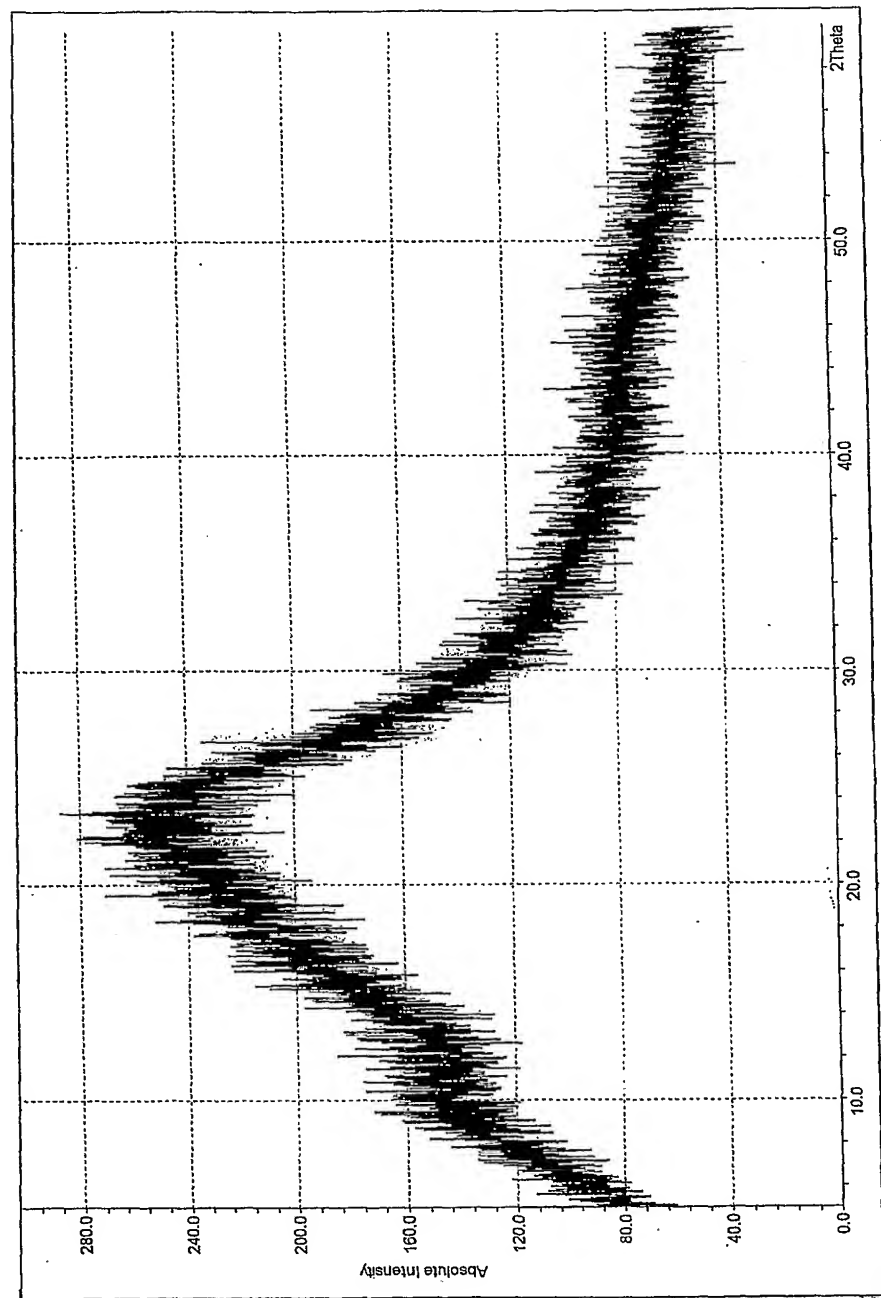
- 6/11 -

Figur 6: Clopidogrel Hydrobromid der Form F



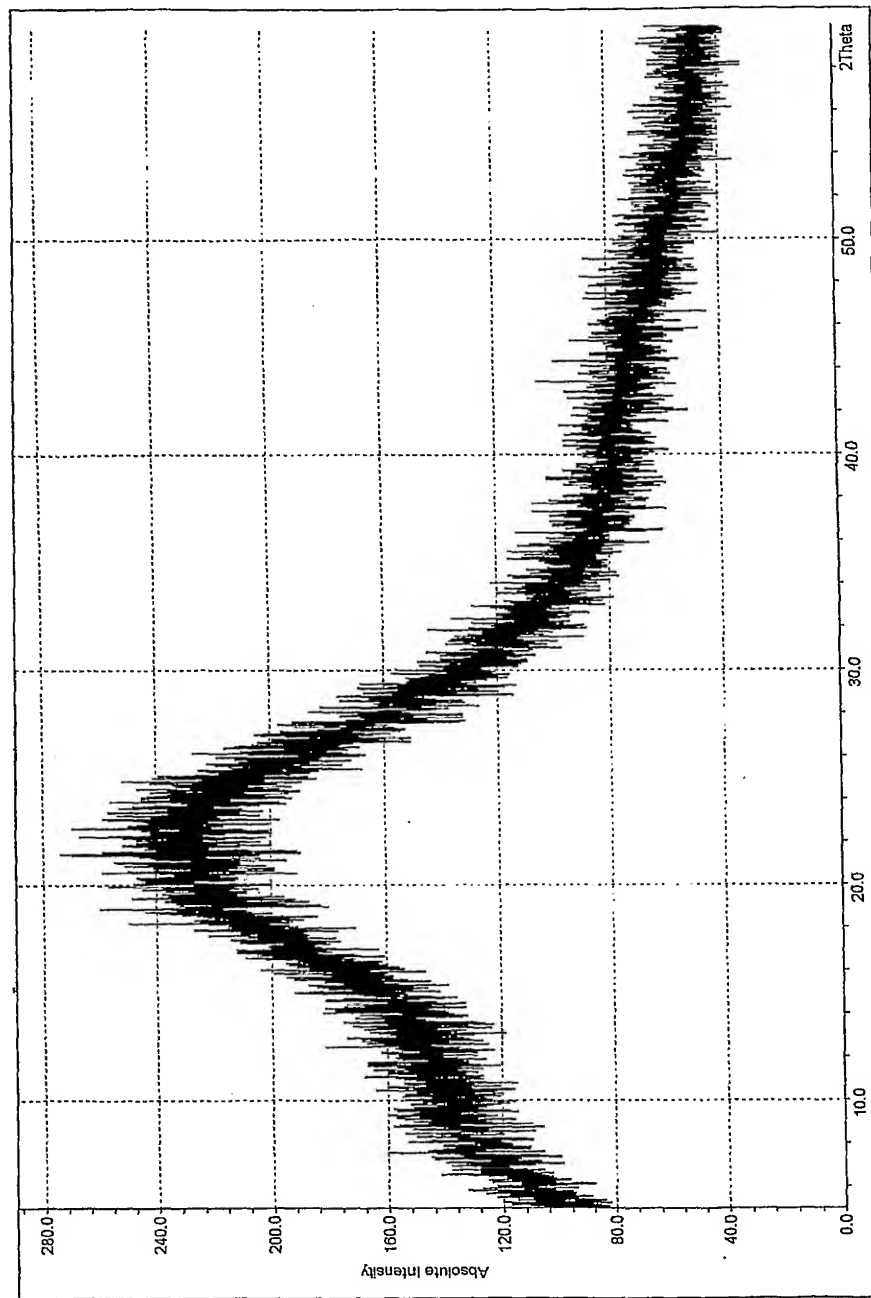
- 7/11 -

Figur 7: Clopidogrel Besylat



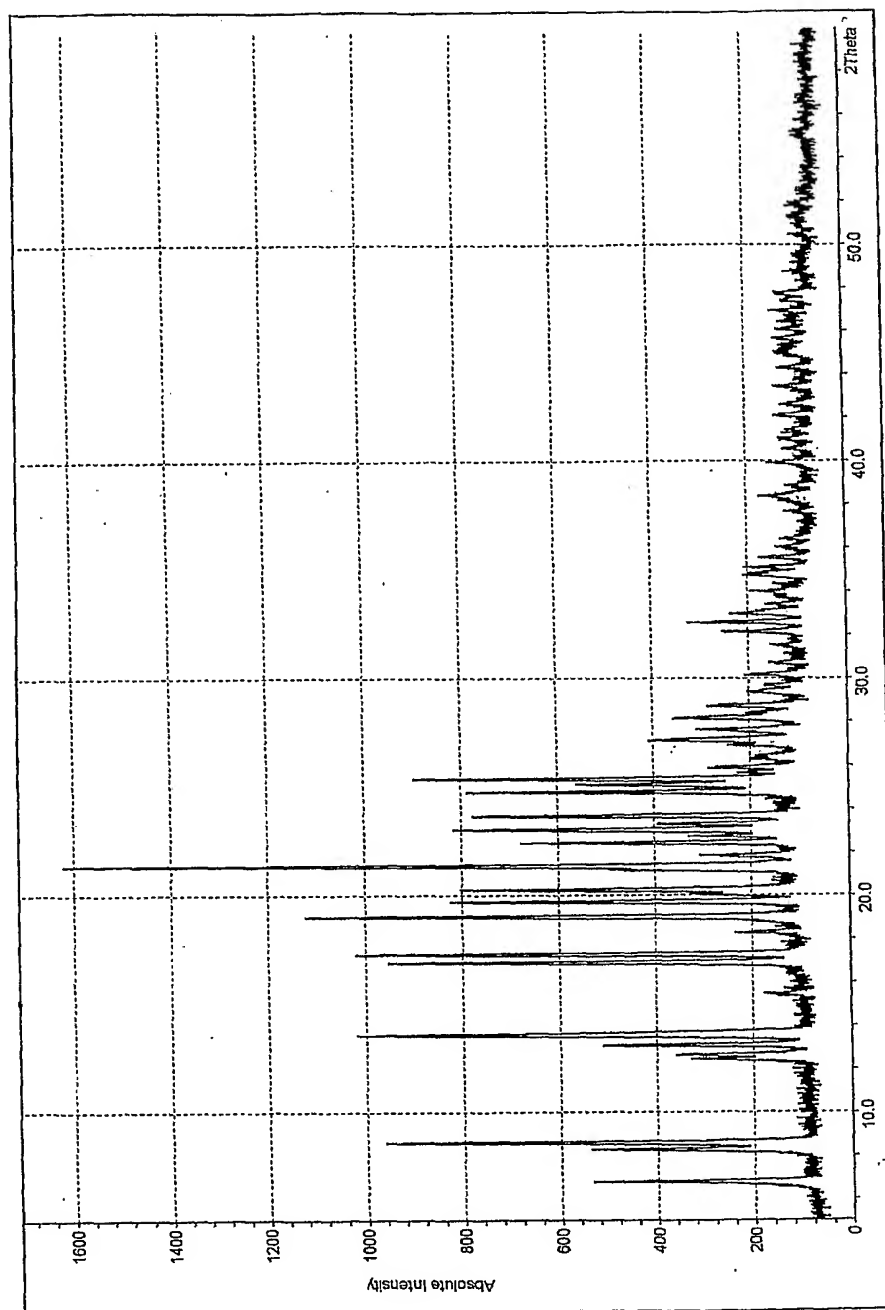
- 8/11 -

Figur 8: Clopidogrel Tosylat



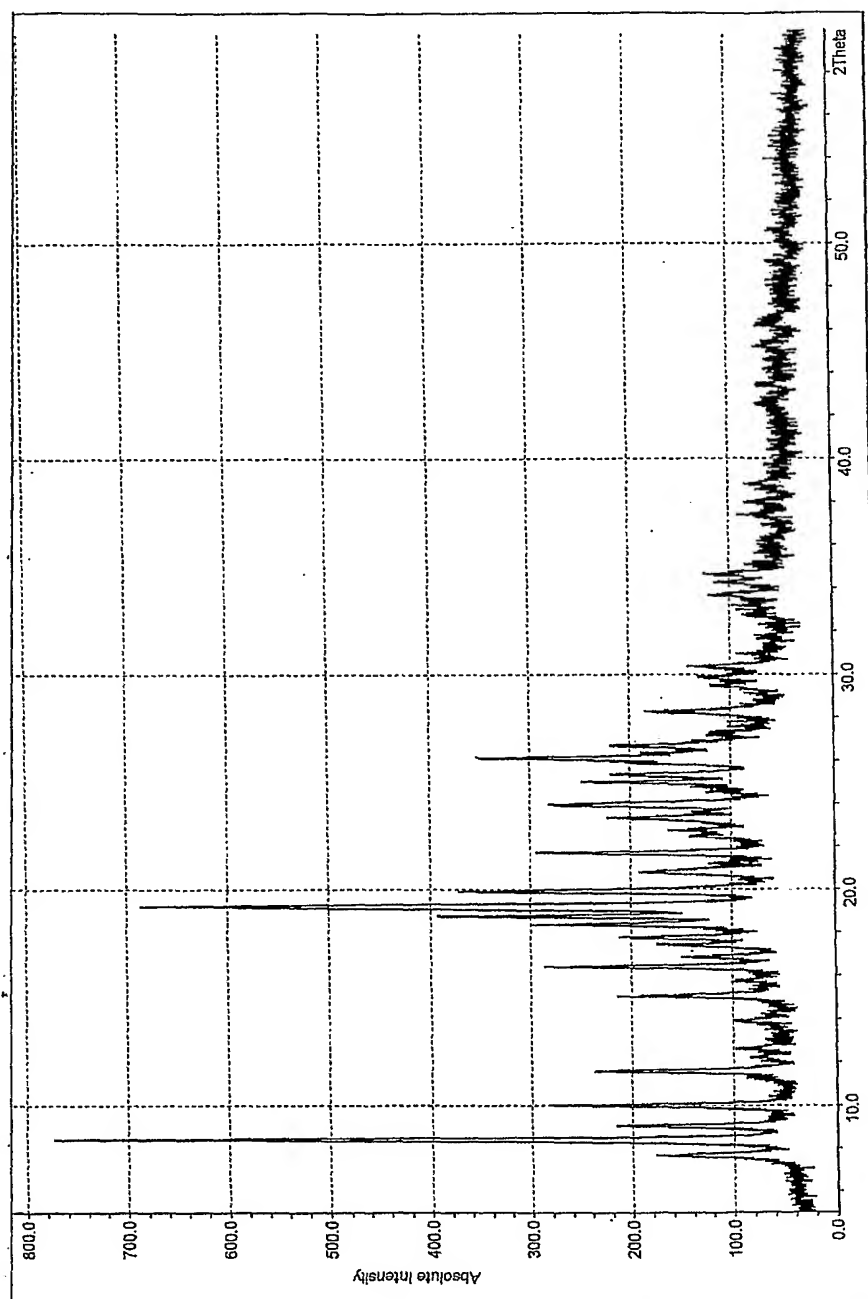
- 9/11 -

Figur 9: Clopidogrel Napsylat der Form A



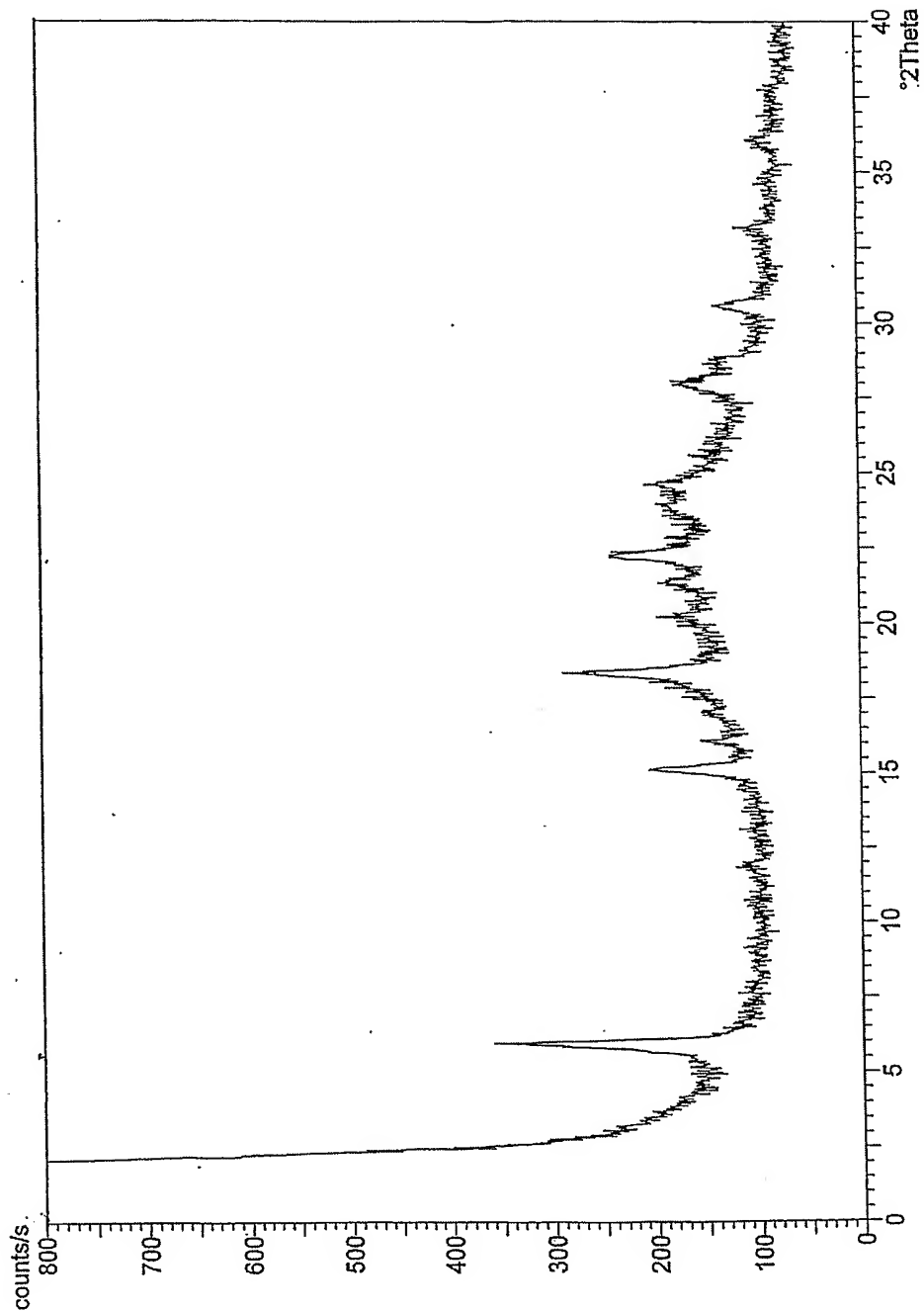
- 10/11 -

Figur 10: Clopidogrel Napsylat der Form B



- 11/11 -

Figur 11: Clopidogrel Oxalat



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 F25D3/08 A61J1/16 A01N1/02 B01L11/02 B65D81/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 F25D A61J A01N B01L B65D A47J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 840 289 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 5 December 2003 (2003-12-05) abstract; figures 3-6 page 5, line 27 - page 6, line 6 page 7, line 10 - page 8, line 4 page 9, line 1 - line 13	1,3,5, 15,16, 18-20, 24,26-33
X	US 5 934 099 A (COOK ET AL) 10 August 1999 (1999-08-10) abstract; figure 6 column 6, line 32 - line 60 column 8, line 14 - line 44	1-3,5,6, 15,16, 21,24-33
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2005

Date of mailing of the international search report

20/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Yousufi, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/000086

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 5 355 684 A (GUICE ET AL) 18 October 1994 (1994-10-18)</p> <p>abstract; figure 4 column 6, line 66 - line 12 column 8, line 18 - line 25 column 9, line 43 - line 45 column 9, line 66 - column 10, line 7 column 10, line 34 - line 54</p>	<p>1,3,4, 15,16, 20,24, 26-33</p>
X	<p>GB 1 004 791 A (SALTERPAK LIMITED) 15 September 1965 (1965-09-15)</p> <p>figures 1-6 page 2, line 13 - line 60</p>	<p>1,3-5, 7-17, 21-24, 26-33</p>
A	<p>US 2002/112501 A1 (WILLIAMS DAVID L ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) figure 2</p>	<p>1,7,9</p>
A	<p>US 1 771 186 A (MOCK HUGO) 22 July 1930 (1930-07-22) figure 3</p>	<p>1,7,10</p>
A	<p>NL 1 005 375 C1 (KOMBO PUBLISHING B.V) 28 August 1998 (1998-08-28) figure 2</p>	<p>1,6,14</p>
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 18, 5 June 2001 (2001-06-05) & JP 09 243223 A (SAI YOMEI), 19 September 1997 (1997-09-19) abstract</p>	<p>1,28</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000086

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2840289	A	05-12-2003	FR 2840289 A1	05-12-2003
			AU 2003273561 A1	19-12-2003
			WO 03101861 A2	11-12-2003
US 5934099	A	10-08-1999	NONE	
US 5355684	A	18-10-1994	NONE	
GB 1004791	A	15-09-1965	NONE	
US 2002112501	A1	22-08-2002	NONE	
US 1771186	A	22-07-1930	NONE	
NL 1005375	C1	28-08-1998	NONE	
JP 09243223	A	19-09-1997	JP 2710606 B2	10-02-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000086

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 F25D3/08 A61J1/16 A01N1/02 B01L11/02 B65D81/38

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 F25D A61J A01N B01L B65D A47J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 840 289 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS) 5. Dezember 2003 (2003-12-05) Zusammenfassung; Abbildungen 3-6 Seite 5, Zeile 27 - Seite 6, Zeile 6 Seite 7, Zeile 10 - Seite 8, Zeile 4 Seite 9, Zeile 1 - Zeile 13 -----	1,3,5, 15,16, 18-20, 24,26-33
X	US 5 934 099 A (COOK ET AL) 10. August 1999 (1999-08-10) Zusammenfassung; Abbildung 6 Spalte 6, Zeile 32 - Zeile 60 Spalte 8, Zeile 14 - Zeile 44 ----- -/--	1-3,5,6, 15,16, 21,24-33



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Yousufi, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 355 684 A (GUICE ET AL) 18. Oktober 1994 (1994-10-18)</p> <p>Zusammenfassung; Abbildung 4 Spalte 6, Zeile 66 - Zeile 12 Spalte 8, Zeile 18 - Zeile 25 Spalte 9, Zeile 43 - Zeile 45 Spalte 9, Zeile 66 - Spalte 10, Zeile 7 Spalte 10, Zeile 34 - Zeile 54</p>	1,3,4, 15,16, 20,24, 26-33
X	<p>GB 1 004 791 A (SALTERPAK LIMITED) 15. September 1965 (1965-09-15)</p> <p>Abbildungen 1-6 Seite 2, Zeile 13 - Zeile 60</p>	1,3-5, 7-17, 21-24, 26-33
A	<p>US 2002/112501 A1 (WILLIAMS DAVID L ET AL) 22. August 2002 (2002-08-22) Abbildung 2</p>	1,7,9
A	<p>US 1 771 186 A (MOCK HUGO) 22. Juli 1930 (1930-07-22) Abbildung 3</p>	1,7,10
A	<p>NL 1 005 375 C1 (KOMBO PUBLISHING B.V) 28. August 1998 (1998-08-28) Abbildung 2</p>	1,6,14
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2000, Nr. 18, 5. Juni 2001 (2001-06-05) & JP 09 243223 A (SAI YOMEI), 19. September 1997 (1997-09-19) Zusammenfassung</p>	1,28

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000086

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2840289	A	05-12-2003	FR 2840289 A1	05-12-2003
			AU 2003273561 A1	19-12-2003
			WO 03101861 A2	11-12-2003
US 5934099	A	10-08-1999	KEINE	
US 5355684	A	18-10-1994	KEINE	
GB 1004791	A	15-09-1965	KEINE	
US 2002112501	A1	22-08-2002	KEINE	
US 1771186	A	22-07-1930	KEINE	
NL 1005375	C1	28-08-1998	KEINE	
JP 09243223	A	19-09-1997	JP 2710606 B2	10-02-1998